

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



11 Veröffentlichungsnummer: **0 611 571 A1**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: **94102332.7**

51 Int. Cl.⁵: **A61K 37/02, A61K 9/14,
A61K 9/70, A61K 47/42**

22 Anmeldetag: **16.02.94**

30 Priorität: **16.02.93 DE 4304716**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
24.08.94 Patentblatt 94/34

94 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK FR GB IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **Melzer, Wolfgang Dr.**
Ludwigstrasse 8
D-80539 München (DE)

72 Erfinder: **Der Erfinder hat auf seine Nennung
verzichtet**

74 Vertreter: **Brauns, Hans-Adolf, Dr. rer. nat. et
al**
Hoffmann, Eitle & Partner,
Patent- und Rechtsanwälte,
Arabellastrasse 4
D-81925 München (DE)

54 **Teicoplaninenthaltendes, lokal applizierbares Arzneimittel mit verzögerter Wirkstofffreisetzung.**

57 **Lokal applizierbares Arzneimittel mit verzögerter
Freisetzung in Form eines Trockenproduktes oder
einer Suspension davon in einem inerten flüssigen
Träger, enthaltend als schwer wasserlösliches Pro-
dukt die Kombination aus**

A) Teicoplanin mit

**B) mindestens einem weiteren Arzneimittelwirk-
stoff mit in der Regel basischem Charakter.**

EP 0 611 571 A1

BEST AVAILABLE COPY

Bei der Behandlung von umschriebenen Infektionsherden, insbesondere von Knochenerkrankungen oder Abszessen im Weichteil, ist eine radikale Herdsanierung durch den Chirurgen notwendig. Zur Abtötung der noch verbleibenden Keime hat sich eine adjuvante, lokale Antibiotika- bzw. Antiseptikatherapie bewährt. Primär werden gemäß dem Standardverfahren der septischen Chirurgie, nach Ausräumung der Infektherde, Antibiotika- bzw. Antiseptikallösungen der Arzneistoffe mittels der sogenannten Saug-Spüldrainage nahe des Infektionsherdes appliziert oder die Arzneistoffe in Kombination mit nicht resorbierbaren Arzneistoffträgersystemen bzw. mit resorbierbaren Arzneistoffträgersystemen eingebracht. Die Nachteile der verschiedenen Techniken sind bekannt und diese Verfahren werden in Ermangelung anderer Systeme und/oder Techniken trotzdem routinemäßig angewendet. Bei den nicht resorbierbaren Arzneistoffträgersystemen, insbesondere den sogenannten Polymethacrylatmaterialien, ist die Entfernung des eingebrachten Trägersystems durch den Chirurgen notwendig. Die Risiken einer erneuten Operation sind bekannt. Weiter ist bekannt, daß die eingebrachten Arzneistoffe im Körper nicht vollständig aus dem Kunststoff freigesetzt werden. Bei resorbierbaren Trägersystemen auf der Basis der sogenannten Fibrinklebplombe (Kombination des Fibrinklebesystems-Fibrinogen und Thrombin mit einem Arzneistoff) sowie Kollagen, wie z.B. dem Verbund aus Kollagen und Gentamicin, muß das im Körper eingebrachte Material nicht mehr vom Chirurgen entfernt werden. Der Träger wird im Organismus unter vollständiger Freisetzung des Arzneistoffes resorbiert. Von Nachteil ist, insbesondere für das Weichteil, die rasche Freisetzung des eingebrachten Arzneistoffes aus den bioresorbierbaren Trägersystemen.

Aufgabe der Erfindung ist es, für die lokale Anwendung ein Arzneimittel mit verzögerter Freisetzung zur Verfügung zu stellen, welches die Nachteile der bekannten Systeme nicht hat.

Gegenstand der Erfindung ist ein lokal applizierbares Arzneimittel mit verzögerter Freisetzung in Form eines Trockenproduktes oder einer Suspension davon in einem inerten flüssigen Träger, enthaltend als schwer wasserlösliches Produkt die Kombination aus A) Teicoplanin mit B) mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff mit in der Regel basischem Charakter.

Teicoplanin ist ein Glykopeptid mit einer sehr komplexen chemischen Struktur. Es enthält Fettsäure-Seitenketten, die die Liphophilie dieses Antibiotikums erhöhen und die gesteigerte Liphophilie dient der ausgezeichneten Penetration in Zellen, Gewebe (auch Knochen und Knorpel). Überraschenderweise wurde gefunden, daß Teicoplanin mit anderen Arzneimittelwirkstoffen mit in der Re-

gel basischem Charakter schwer wasserlösliche Produkte ergeben, aus denen die Wirkstoffe bei lokaler Applikation verzögert freigesetzt werden.

Die Arzneimittelwirkstoffe mit basischem Charakter enthalten in der Regel basische Gruppen und es wird vermutet, daß sich diese an die Fettsäure-Seitenketten des Teicoplanins anlagern und dann die schwer wasserlöslichen Produkte bilden. Teicoplanin selbst ist gut wasserlöslich. Während Teicoplanin in Wasser gelöst in der Praxis i.V. oder i. M. appliziert wird, sind die Kombinationen aus Teicoplanin mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff mit in der Regel basischem Charakter schwer in Wasser löslich und liegen als Trockenprodukt oder als Suspension davon in einem flüssigen Träger, wie Wasser, vor. Dieses Trockenprodukt oder eine Suspension davon, wird direkt auf den Infektionsherd bzw. das infektionsgefährdete Gebiet aufgetragen. Infolge der Schwerlöslichkeit in Wasser und damit auch in der Gewebeflüssigkeit erfolgt die Freisetzung verzögert, so daß der Wirkstoffspiegel über einen längeren Zeitraum erhalten bleibt.

Teicoplanin ist ein gegen gram-positive Erreger wirksames Antibiotikum. Erfindungsgemäß wird es mit einem weiteren Arzneimittelwirkstoff, in der Regel mit basischem Charakter, kombiniert. Solche Arzneimittelwirkstoffe sind beispielsweise Therapiepräparate auf der Basis von Proteinen wie Immunglobulinen, wie z.B. der Klassen IgG oder IgM, die zur Infekttherapie Verwendung finden. Hier sind weiter zu nennen, Antibiotika mit in der Regel basischem Charakter, wie Aminoglykoside (Gentamicin, Netilmicin, Tobramicin). Ebenfalls können Zytostatika mit Teicoplanin kombiniert werden.

In Kombination mit Arzneimittelwirkstoffen auf der Basis von Proteinen wie z.B. Immunglobulinen, dem Fibrinklebesystem oder Kollagen, sind Trägersysteme herstellbar. Mit beispielsweise Kollagen stellt die Kombination ein Trägersystem dar, das mit weiteren Wirkstoffen beladen werden kann, und zwar sowohl mit Wirkstoffen mit wiederum in der Regel basischem Charakter, die dann aufgrund der Ausbildung eines schwerlöslichen Produktes mit Teicoplanin verzögert freigegeben werden, als auch mit beliebigen anderen, auch nicht basischen Wirkstoffen, die auf dem Trägersystem aufgebracht sind und ohne verzögerte Freigabe direkt abgegeben werden.

Die Menge an Teicoplanin in der erfindungsgemäß zu verwendenden Kombination richtet sich nach dem gewünschten Therapieeffekt und hängt selbstverständlich auch von der Molekülstruktur des weiteren basischen Arzneimittelwirkstoffs ab. Das Verhältnis der Komponenten A) Teicoplanin zu B), dem weiteren Arzneimittelwirkstoff oder den weiteren Arzneimittelwirkstoffen mit basischem Charakter kann in einem weiten Bereich variieren.

Die Menge des Teicoplanins soll ausreichen, mit dem weiteren Wirkstoff unter Ausbildung des schwer wasserlöslichen Produktes das Kombinationsprodukt mit verzögerter Freisetzung zu ergeben. Liegt für die Kombination mit der Komponente B) keine ausreichende Menge an Teicoplanin vor, so wird nur ein Teil der Komponente B) unter Ausbildung des schwer wasserlöslichen Produktes festgehalten und dann später verzögert freigegeben, während der nicht an Teicoplanin gebundene Teil sofort wirksam werden kann.

In der Praxis beträgt der Bereich, in Gewichtsteilen ausgedrückt, zwischen A) Teicoplanin und B) einem weiteren Arzneimittelwirkstoff mit basischem Charakter wie Gentamicin 1 : 8 bis 8 : 1, vorzugsweise 4 : 1.

Beispiele:

Beispiel 1

Teicoplanin liegt als Handelsprodukt Targocid[®] in Form einer Trockensubstanz vor. Es werden 12 mg (bzw. 9, 6 oder 3 mg) Teicoplanin mit 2 mg Gentamicin in ein Lyophilisationsglas mit Septum eingewogen. Nach einem partiellen Anlösen mit 1 ml sterilem Aqua dest. wird tiefgefroren und in bekannter Weise lyophilisiert. Man erhält eine pulverförmige Trockensubstanz, die abgewogen und in Ampullen eingebracht wird.

Beispiel 2

Man arbeitet wie im Beispiel 1, das Anlösen einer Komponente erfolgt jedoch mit einem ml DMSO.

Beispiel 3

Man arbeitet wie im Beispiel 1, das Anlösen erfolgt jedoch mit 0,5 ml DMSO und 0,5 ml Aqua dest.

Beispiel 4

Im Handel erhältliche Kollagenschwämme werden mit Teicoplanin wie folgt beschichtet: ein Kollagenschwamm der Größe 1 cm² in einem entsprechend formschlüssigem Lyophilisationsglas mit Septum wird mit 12 mg (bzw. 9, 6 oder 3 mg) Teicoplanin, gelöst in 0,1 ml DMSO beschickt. Anschließend wird tiefgefroren und in bekannter Weise lyophilisiert.

Beispiel 5

Das Verfahren gemäß Beispiel 4 wird wiederholt, jedoch wird anstelle des Kollagenschwamms

ein mit Gentamicin beschicktes Kollagen (Sulmicin Implant[®]) verwendet.

Patentansprüche

- 5 1. Lokal applizierbares Arzneimittel mit verzögerter Freisetzung in Form eines Trockenproduktes oder einer Suspension davon in einem inerten flüssigen Träger, enthaltend als schwer wasserlösliches Produkt die Kombination aus
 - 10 A) Teicoplanin mit
 - B) mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff mit basischem Charakter.
- 15 2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es in Gewichtseinheiten die Komponenten A) zu B) im Verhältnis von 1 : 8 bis 8 : 1 enthält.
- 20 3. Arzneimittel gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente B) ein Antibiotikum ist.
- 25 4. Arzneimittel gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Antibiotikum ein Aminoglykosid ist.
- 30 5. Arzneimittel gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Aminoglykosid Gentamicin, Netilmicin oder Tobramicin ist.
6. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente B) ein Therapiepräparat auf der Basis von Proteinen ist.
7. Arzneimittel gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Protein Kollagen oder ein Immunoglobulin ist, oder dem Fibrinklebsystem angehört.
8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente B) Kollagen in Form eines Schwammes oder eines Vlieses ist.
9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Trägersystem aus Teicoplanin mit Kollagen in Form eines Schwammes oder Vlieses weitere Wirkstoffe eingebracht sind.
- 55 10. Verwendung eines Trockenproduktes oder einer Suspension davon in einem inerten flüssigen Träger, enthaltend als schwer wasserlösliches Produkt die Kombination aus
 - A) Teicoplanin mit

B) mindestens einem weiteren Arzneimittel-
wirkstoff mit basischem Charakter
zur Herstellung eines lokal applizierbaren Arz-
neimittels mit verzögerter Freisetzung.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

4



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 10 2332

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.5)
A	EP-A-0 460 448 (GRUPPO LEPETIT S.P.A.) * Ansprüche * * Seite 14, Zeile 26 - Zeile 39 * ---	1-10	A61K37/02 A61K9/14 A61K9/70 A61K47/42
A	WO-A-91 13595 (THE SECRETARY OF THE ARMY, USA) * Ansprüche * * Seite 9, Zeile 8 - Zeile 9 * * Seite 10, Zeile 3 - Zeile 4 * * Seite 10, Zeile 23 - Zeile 24 * ---	1-10	
A	EP-A-0 326 873 (GRUPPO LEPETIT S.P.A.) * Ansprüche * * Seite 18, Zeile 16 - Zeile 37 * * Seite 18, Zeile 49 - Zeile 51 * -----	1-10	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.5)
			A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenamt	Abschlußdatum der Recherche		Prüfer
DEN HAAG	3. Mai 1994		Scarponi, U
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.